

POLIMORFISMOS NOS GENES FADS E NEURODESENVOLVIMENTO: UMA REVISÃO DA LITERATURA

STHEFANI FERNANDES SIQUEIRA¹; GABRIELE AIRES ALDRIGHI²; EDUARDA CAROLINA ROMAN³; LAURA VARGAS HOFFMANN⁴; KAMILA CASTRO⁵; JULIANA DOS SANTOS VAZ⁶

¹Faculdade de Nutrição, UFPel – sthefanifernandessiqueira@gmail.com

²Faculdade de Nutrição, UFPel – gabrielealdrighi@gmail.com

³Curso de Farmácia, UFPel — eduardacarolinroman@gmail.com

⁴Programa de Pós-Graduação em Nutrição e Alimentos, UFPel — lauravh.nutri@gmail.com

⁵Programa de Pós-Graduação em Nutrição e Alimentos, UFPel — kamilacastrog@gmail.com

⁶Faculdade de Nutrição, UFPel – juliana.vaz@gmail.com

1. INTRODUÇÃO

A genética do metabolismo de lipídios e sua relação com o Transtorno do Espectro Autista (TEA) têm sido objeto de crescente interesse na área científica, devido ao papel fundamental dos ácidos graxos no desenvolvimento neuronal e na fisiopatologia de diversas condições neurológicas (SUN et al., 2018). O TEA é uma condição complexa do desenvolvimento que envolve dificuldades persistentes de comunicação social, interesses restritos e comportamento repetitivo (APA, 2021). A relação entre os ácidos graxos poliinsaturados de cadeia longa (LC-PUFAs), cruciais para a estrutura e função cerebral, e a etiologia do autismo tem sido um foco de estudos recentes (CHAABA et al., 2023). Em especial, a compreensão de como as variações genéticas, como os polimorfismos em genes relacionados ao metabolismo de ácidos graxos essenciais podem influenciar a suscetibilidade ao TEA, é uma área crucial de pesquisa. A problematização central reside em como as variantes genéticas podem alterar a síntese de LC-PUFAs, impactando o desenvolvimento cerebral e contribuindo para a manifestação clínica do transtorno (MATHIAS et al., 2014).

A fundamentação teórica demonstra que o agrupamento de genes da família *Fatty Acid Desaturase* (FADS), que inclui os genes FADS1 e FADS2, é fundamental para a síntese dos LC-PUFAs. As enzimas codificadas por esses genes são determinantes para os níveis desses ácidos graxos em tecidos e células (METELCOVÁ et al., 2021). Diversos estudos têm associado polimorfismos nos genes FADS a condições neuropsiquiátricas, como o Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade (BROKES et al., 2006) e, mais diretamente, o TEA (CHAABA et al., 2023). Uma pesquisa realizada com crianças chinesas, por exemplo, demonstrou uma associação significativa entre polimorfismos nos genes FADS1-FADS2 e a suscetibilidade ao TEA (SUN et al., 2018).

Portanto, o objetivo deste trabalho é realizar uma revisão narrativa da literatura com relação aos polimorfismos nos genes FADS, com foco na influência das variações genéticas sobre o metabolismo de ácidos graxos e o neurodesenvolvimento.

2. METODOLOGIA

Para este trabalho, foi realizada uma revisão bibliográfica da literatura existente, utilizando os seguintes termos: “*FADS polymorphisms*”, “*fatty acid metabolism*”, “*children*”, “*adolescents*”, “*neurodevelopment*”, “*autism spectrum*

disorder" e "ADHD". As buscas foram realizadas nas bases de dados PubMed e Web of Science. Foram incluídos estudos originais que analisaram polimorfismos nos genes FADS1, FADS2 e FADS3, bem como genes relacionados ao metabolismo de ácidos graxos, em crianças e adolescentes entre 2 e 18 anos, com abordagem de aspectos relacionados ao neurodesenvolvimento e ao metabolismo de ácidos graxos.

Foram excluídos estudos de revisão, editoriais e trabalhos envolvendo apenas populações adultas ou sem descrição dos polimorfismos estudados. Dos artigos selecionados, foram extraídos dados referentes à descrição da amostra (número de participantes, idade, sexo e diagnóstico), metodologia utilizada para extração de DNA e genotipagem, polimorfismos avaliados e principais resultados reportados. As informações foram organizadas e sintetizadas em texto para compor a análise comparativa e a discussão dos achados.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Para a presente revisão, foram selecionados quatro estudos. O estudo de Sun et al. (2018) investigou 16 polimorfismos nos genes FADS1, FADS2 e *elongation of very long-chain fatty acids protein* (ELOVL2) em 243 crianças chinesas com TEA e 243 controles com desenvolvimento típico, com idade média de 5 anos. Observou-se associação significativa entre variantes genéticas e risco de TEA. O alelo G do polimorfismo FADS2 rs526126 foi relacionado a menor risco de TEA e o polimorfismo FADS2 rs52612 foi associado a um risco reduzido de TEA no modelo recessivo.

De forma semelhante, Brookes et al. (2006) analisaram 45 polimorfismos de nucleotídeo único SNPs nos genes FADS1, FADS2 e FADS3 em uma amostra de 180 crianças com TDAH, 180 controles e seus pais, na população caucasiana. As crianças tinham entre 5 e 15 anos, sendo a grande maioria meninos (96%). O principal achado foi a associação significativa entre o polimorfismo rs498793 do gene FADS2 e o risco de TDAH. Além disso, alguns SNPs do gene FADS1 apresentaram associação nominal com TDAH em crianças expostas ao álcool no período pré-natal, embora não tenham alcançado significância estatística. Esses resultados sugerem que variantes no cluster dos genes FADS podem desempenhar papel na predisposição ao TDAH, possivelmente modulando a disponibilidade de ácidos graxos essenciais ao desenvolvimento cerebral.

No estudo de Metelcová et al. (2021), foram analisados dois polimorfismos do gene FADS1 (rs174546 e rs174537) em 670 adolescentes tchecos, com idades entre 13 e 18 anos. A genotipagem foi feita a partir de DNA sanguíneo, e os níveis de ácidos graxos séricos foram medidos por cromatografia gasosa. Os resultados evidenciaram que portadores do alelo minoritário T apresentaram níveis mais baixos de ácido palmítico e ácido araquidônico em ambos os sexos. Em meninas, esse alelo esteve positivamente associado ao ácido eicosadienoico, enquanto em meninos esteve associado ao ácido dihomo-γ-linolênico. Esses achados reforçam que polimorfismos no gene FADS1 afetam a atividade da enzima desaturase, influenciando diretamente a composição de ácidos graxos no organismo.

Ademais, Yap et al. (2023) explorou as interações entre o perfil de lipídios do plasma (lipidoma) e fatores genéticos e ambientais em 765 crianças australianas, sendo 485 com diagnóstico de TEA, 160 irmãos sem o diagnóstico e 120 crianças não relacionadas sem o diagnóstico. Os resultados encontrados indicam que o lipidoma está fortemente associado a fenótipos de

neurodesenvolvimento como o diagnóstico de TEA, distúrbios do sono e função cognitiva. A análise do objeto de estudo sugere que as diferenças no perfil lipídico em crianças com TEA são amplamente explicadas por fatores como dieta e distúrbios do sono. O estudo evidencia o desenvolvimento do trabalho ao propor que os LC-PUFAs podem contribuir para os problemas de sono, e que essa relação é possivelmente mediada pelo cluster de genes FADS. Essa abordagem integrada demonstra que o TEA não é influenciado por um único fator, mas sim por uma complexa interação entre a genética (mediada pelos genes FADS), o metabolismo dos lipídios e os fatores ambientais, como a dieta e a qualidade do sono.

De forma geral, os resultados desses estudos apontam que variantes nos genes FADS1 e FADS2 influenciam tanto a suscetibilidade a transtornos do neurodesenvolvimento (TEA e TDAH) quanto a composição lipídica no sangue, especialmente em fases críticas do desenvolvimento infantil e de adolescentes (SUN et al., 2018; BROOKES et al., 2006). Esses genes regulam a biossíntese de ácidos graxos essenciais, como docosahexaenoico (DHA) e ácido araquidônico (AA), cujos níveis se mostram consistentemente reduzidos em crianças com essas condições (PARLETTA et al., 2016). Ainda, alterações no perfil lipídico têm sido descritas no TEA, como concentrações séricas elevadas de triglicerídeos, levando ao aumento no risco cardiovascular (LUÇARDO et al., 2021). Portanto, a interação entre genótipo FADS, metabolismo lipídico e fatores ambientais, como dieta e sono (YAP et al., 2023), revela um eixo crucial para intervenções nutricionais personalizadas visando à melhora de desfechos neurocomportamentais e metabólicos nessa população.

4. CONCLUSÕES

A presente revisão sugere que as variações nos genes FADS desempenham papel relevante no metabolismo de ácidos graxos e podem estar associadas à suscetibilidade a transtornos do neurodesenvolvimento, incluindo o TEA. Os estudos analisados reforçam a ideia de que tais polimorfismos modulam a disponibilidade de LC-PUFAs em fases importantes do desenvolvimento, o que pode influenciar em aspectos funcionais do sistema cognitivo e no perfil de ácidos graxos séricos. Contudo, trata-se de um campo de pesquisa em consolidação, e ainda são necessários mais estudos que integrem genética, metabolismo lipídico e fatores ambientais, a fim de esclarecer os mecanismos envolvidos e ampliar a compreensão sobre a sua influência no neurodesenvolvimento.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

APA. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais** - DSM-5-TR: Texto Revisado. Porto Alegre: Artmed Editora, 2022.

BROOKES, K. J. et al. Association of Fatty Acid Desaturase Genes with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. **Biological Psychiatry**, Nova Iorque, v.60, p.1053-1061, 2006.

CHAABA, R. et al. Fatty Acid Profile and Genetic Variants of Proteins Involved in Fatty Acid Metabolism Could Be Considered as Disease Predictor. **Diagnostics**, Basel, v.13, Artigo 979, 2023.

LUÇARDO, J. C. et al. Interest in food and triglyceride levels in children and adolescents with autistic spectrum disorder. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v.97, p. 103–108, 2021.

MATHIAS, R. A.; PANI, V.; CHILTON, F. H. Genetic Variants in the FADS Gene: Implications for Dietary Recommendations for Fatty Acid Intake. **Curr Nutr Rep**, Nova Iorque, v.3, p.139-148, 2014.

METELCOVÁ, T. et al. FADS1 gene polymorphism(s) and fatty acid composition of serum lipids in adolescents. **Lipids**, Hoboken, v.58, p. 573–582, 2023.

SUN, C. et al. FADS1-FADS2 and ELOVL2 gene polymorphisms in susceptibility to autism spectrum disorders in Chinese children. **BMC Psychiatry**, Londres, v.18, Artigo 283, 2018.

YAP, C. X. et al. Interactions between the lipidome and genetic and environmental factors in autism. **Nature Medicine**, Londres, v.29, p.936-949, 2023.

PARLETTA N, NIYONSENGA T, DUFF J. Omega-3 and Omega-6 Polyunsaturated Fatty Acid Levels and Correlations with Symptoms in Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder, Autistic Spectrum Disorder and Typically Developing Controls. **PLoS ONE**, California, v.11, n.5, 2016.